

255. Synthese des Sesquiterpen-Ketones Shyobunon und seiner Diastereomeren¹⁾

von György Fráter

Socar AG, Überlandstrasse 138, CH-8600 Dübendorf/ZH

(27. VI. 78)

Synthesis of the Sesquiterpene Ketone Shyobunon and of its Diastereoisomers

Summary

Shyobunon (**12**) and 6-epishyobunon (**13**) as well as their epimers **10** and **11** were synthesized in five steps from geranyl- (**1**) and nerylsenecionate (**2**), respectively. Ester enolate rearrangement [5] of **1** and **2** furnished the key intermediates **3** and **4** in high yield and in about 80% stereoselectivity [6] (*Scheme 1*). Conversion of the acid mixture **3/4** to the cyclohexanone derivatives **7** and **8** succeeded in 35–40% yield by means of cyclization of their acidchlorides with tin tetrachloride to the mixture of **5** and **6**, followed by HCl elimination with diazabicyclononene (DBN) (*Scheme 2*). Selective reduction of **7** to **10** and **11**, and **8** to **12** and **13** with triphenyltinhydride completed the synthesis.

The relative configuration of **10** and **11** as well as of **12** and **13** were deduced from the ¹³C-NMR. spectra (*Scheme 4*, *Table 2*). The structure of 'epishyobunone' is revised: it has the structure **13**, and not **11** as described earlier [1]. This is discussed in connection with the rearrangement of acoragermacrone (**16**) [18] to shyobunone (**12**) and 6-epishyobunone (**13**) (*Scheme 5*).

1. *Einleitung.* Die Sesquiterpen-Ketone Shyobunon (**12**), Epishyobunon (**13**) und Isoshyobunon, Vertreter der Eleman-Klasse von Sesquiterpenen, wurden von japanischen Autoren aus *Acorus calamus* [1] isoliert. Shyobunon wurde schon 1964, lange bevor es in der Natur gefunden wurde, aus Costunolid [2] und später aus Santonin [3] synthetisiert, so dass auch seine absolute Konfiguration bekannt ist.

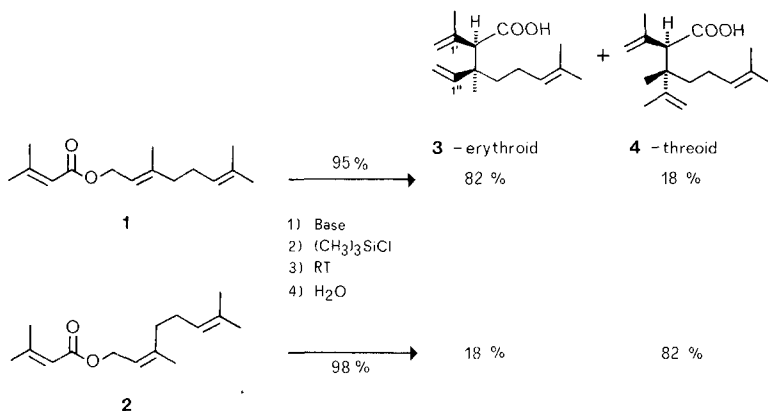
In dieser Arbeit beschreiben wir die erste Totalsynthese von Shyobunon (**12**) und seiner Diastereomeren [4]. Ferner wird die Konfiguration von «Epishyobunon» [1] korrekt zugeordnet. Das natürlich vorkommende «Epishyobunon» ist nicht das 2-Epishyobunon (**11**) [1], sondern das 6-Epishyobunon (**13**).

¹⁾ Vorgetragen an der Euchem-Konferenz in Varenna, Italien, 25.–31. August 1977.

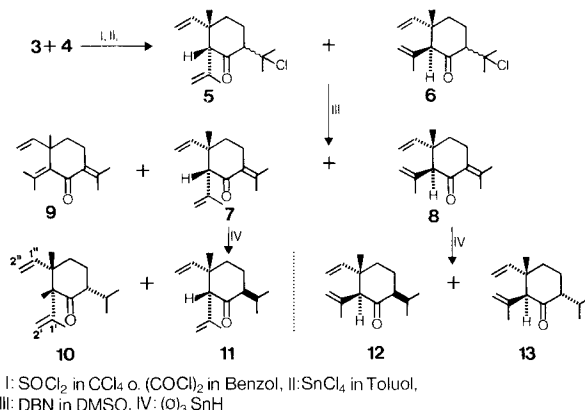
2. *Resultate.* Die Esterenolat-Umlagerung [5] des Seneciosäure-Geranylesters (**1**) und -Nerylesters (**2**; Seneciosäure = 3-Methylcrotonsäure) [6] führte in 95–98proz. Ausbeute zu Gemischen der Säuren **3** und **4** (*Schema 1*)²⁾. Aus dem Gemisch aus *ca.* 18%³⁾ **3** und 82%³⁾ **4** liess sich **4** durch mehrfache Umkristallisation aus Pentan rein gewinnen (Smp. 64–67°). Die NMR.-Spektren der erythroiden⁴⁾ und threoiden⁴⁾ Säure **3** bzw. **4** unterscheiden sich nur sehr geringfügig. Das $d \times d$ von H–C(1'') erscheint in **3** bei 6,13 und in **4** bei 5,97 ppm. Ferner liegt das s von H₃C–C(3) in **3** bei 1,1 ppm, in **4** hingegen bei 1,2 ppm. Die Zuordnung der erythroiden bzw. threoiden Konfiguration in **3** bzw. **4** gelang erst durch die Umwandlung von **3** in **10** und **11** bzw. von **4** in Shyobunon (**12**) und 6-Epishyobunon (= «Epishyobunon»; **13**), vgl. unten.

Das Säuregemisch **3/4** wurde in *ca.* 40% Ausbeute über drei Stufen in die cyclischen Derivate **7** und **8** übergeführt (*Schema 2*). Zuerst wurde **3/4** im (82:18)-Gemisch mit Thionylchlorid in siedendem Tetrachlorkohlenstoff in beinahe quantitativer Ausbeute in die entsprechenden Säurechloride (IR. (Film): 1800 cm⁻¹) umgewandelt, ohne dass Umlagerung⁵⁾ bzw. HCl-Addition an die Doppelbindung festgestellt wurde (NMR.). Im NMR.-Spektrum erscheinen die zwei H₃C–C(3)-Signale bei 1,1 bzw. 1,2 ppm im *ca.* gleichen Verhältnis wie im Säuregemisch. Das Gemisch der Säurechloride wurde daraufhin bei –20° mittels einer Zinntetrachlorid-Lösung in Toluol einer intramolekularen *Friedel-Crafts*-Acylierung unterworfen, wobei sich die relativ instabilen β -Chlorketone **5** und **6** bildeten

Schema 1



- ²⁾ Aus **2** erhielten wir mit Lithium-*N*-methylanilid bei –50° [6] **3** und **4** im gleichen Verhältnis wie mit Lithium-*N*-cyclohexyl-*N*-isopropylamid bei –70°. Die erste Base deprotonierte jedoch nur die zur Estercarbonylgruppe (*Z*)-ständige Methylgruppe [6], so dass die intermediäre Bildung eines einheitlichen Trimethylsilylesterenolates angenommen werden kann (vgl. [5c]). In diesem Falle wäre eine relativ hohe Beteiligung eines wannenartigen Übergangszustandes die Ursache für die niedrige (*ca.* 80%) Stereoselektivität der Umlagerung und nicht eine nicht stereoselektive Bildung des Esterenolats [5c] (siehe auch [5d]).
- ³⁾ Die Analyse erfolgte mittels Integration des NMR.-Signals für H₃C–C(3), der Fehler beträgt $\pm 3\%$.
- ⁴⁾ Für die Bezeichnung «erythroid» und «threoid» wurden CH₃ gleich H und Isopropenyl gleich Vinyl gesetzt.
- ⁵⁾ Die *Cope*-Umlagerung erfolgte bei den Säuren **3** und **4** erst um 140–150° [6].

Schema 2^{a)}

a) Die Formeln 5–13 stellen keine absoluten Konfigurationen dar.

(58% bez. 3/4). Das NMR.-Spektrum von 5/6 war erwartungsgemäss komplex, da vermutlich ein Gemisch von vier Isomeren vorlag. Präparativ⁶⁾ am vorteilhaftesten war es, nach einer schnellen Chromatographie an Kieselgel aus diesem Gemisch mit 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]-5-nonen (DBN) [9] in Dimethylsulfoxid (DMSO) bei 20–30° HCl abzuspalten. Diese Reaktion verlief leicht, und die 6-Isopropyliden-cyclohexanone 7 und 8, verunreinigt mit 8–20% des kreuzkonjugierten Ketons 9, wurden in 65% Ausbeute isoliert. Das Verhältnis 7:8 war schwankend: 60–74% 7 und 18–25% 8 neben 8–20% 9. Analoges Vorgehen mit einem Säuregemisch 3/4 von überwiegend threoider Konfiguration (ca. 18%³⁾ 3 und ca. 82%³⁾ 4) lieferte ebenfalls die Ketone 7 und 8, aber im umgekehrten Mengenverhältnis: 17–30% 7, 50–68% 8 und 10–20% 9. Die Ketone 7 und 8 liessen sich jeweils an mit AgNO_3 imprägnierten Kieselgelsäulen trennen. Die Carbonylbande bei 1680 cm^{-1} und die UV.-Absorption bei 257 nm sind in 7 und 8 praktisch identisch und bestätigen die α,β -ungesättigte Carbonylfunktion. Auch die NMR.-Spektren sind sehr ähnlich und erlaubten keine Aussage über die relative Konfiguration an den Zentren 2 und 3. Beide Spektren zeigen die Signale von drei Methylgruppen an einer Doppelbindung. Ferner erscheint $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$ von 7 bei 1,12 und von 8 bei 1,07 sowie $\text{H}-\text{C}(2)$ von 7 bei 2,87 und von 8 bei 3,05 ppm.

Die selektive Reduktion der Isopropylidendoppelbindung in 7 und 8 gelang am besten mit Triphenylzinnhydrid [10] [11]. Die einzigen Produkte der Reduktion von 7 mit $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{SnH}$ waren 10 und 11, die in 80% Ausbeute im Verhältnis von 7:3 anfielen. Dabei liess sich keine Spur der Isomeren 12 und 13 nachweisen (GC.⁷⁾, NMR.). 10 und 11 weisen im IR. die für gesättigte Cyclohexanone charakteristische Absorption bei 1710 cm^{-1} auf. Die H^1 -NMR.-Spektren der beiden an

6) Um einerseits die Produkte 10–13 in einem Schritt aus 5/6 herzustellen und andererseits die Stereochemie der Cyclisierung $3/4 \rightarrow 5/6$ zu studieren, haben wir vergeblich versucht, das Chloratom in 5/6 durch ein Wasserstoffatom zu ersetzen [7] [8].

7) Auf einer 20-m-Emulphor-Glaskapillare bei 120° werden die vier Diastereomeren mit Ausnahme von 11 und 13 gut getrennt: 11 und 13 zusammen nach 3,4, 10 nach 3,7 und 12 nach 4,0 Min.

Tabelle 1. ^1H -NMR.-Spektren von **10–13** in CDCl_3

	10^{a)}	11^{a)}	12^{b)}	13^{b)}
H–C(1'')	5,97 ($d \times d$) $J(1'', 2''; \text{trans}) = 18$, $J(1'', 2''; \text{cis}) = 10$	5,98 ($d \times d$) $J(1'', 2''; \text{trans}) = 18$, $J(1'', 2''; \text{cis}) = 10$	5,84 J wie 10 und 11	5,78 J wie bei 10 und 11
H–C(2'')	5,06 ($d \times d$)	5,05 ($d \times d$)	5,1–4,7 (m) 4 Vinylprotonen	5,1–4,82 (m) 4 Vinylprotonen
H–C(2'')	5,02 ($d \times d$) $J_{(\text{gem})} = 1,5$	5,02 ($d \times d$) $J_{(\text{gem})} = 1,5$		
2 H–C(2')	4,97–4,89 (m) 4,75–4,68 (m)	5,0–4,95 (m) 4,88–4,82 (m)		
H–C(2)	2,98 (s) ^{c)}	2,96 (s)	3,05 (s) ^{c)}	3,13 (s)
H ₃ C–C(1')	1,77–1,67 (m)	1,77–1,67 (m)	1,8–1,75 (m)	1,82–1,78 (m)
H ₃ C–C(3)	1,16 (s)	1,11 (s)	1,05 (s)	1,09 (s)
2 H–C(4)	2,4–1,55 (m)	2,27–1,77 (m)	2,3–1,45 (m)	2,25–1,56 (m)
2 H–C(5)				
H–C(6)				
(CH ₃) ₂ CH				
(CH ₃) ₂ CH	0,91 (d), 0,86 (d) $J = 6,5$	0,94 (d), 0,86 (d) $J = 6,5$	0,92 (d), 0,89 (d) $J = 6,5$	0,92 (d), 0,84 (d) $J = 6,5$

^{a)} 100-MHz-Spektrum. ^{b)} 90-MHz-Spektrum. ^{c)} Verbreitertes s .

C(6) epimeren Ketone lassen keine eindeutige Zuordnung der Konfiguration zu (vgl. exper. Teil und *Tab. 1*; zur relativen Konfigurationszuordnung aufgrund der ^{13}C -NMR.-Spektren, *vide infra*). Es fällt jedoch auf, dass H–C(2) von **10** als ein breiteres s (2,98 ppm) erscheint als H–C(2) von **11** (2,96 ppm). Da dieselbe Beobachtung auch beim Diastereomerenpaar **12** und **13** gemacht wird, dürfte sie auf eine schwache W-Kopplung der beiden axialen Protonen an C(2) und C(6) in **10** bzw. **12** zurückzuführen sein.

Das NMR.-Spektrum von **11** in CCl_4 zeigt ausserdem, dass es sich nicht um das beschriebene «Epishyobunon» [1b] handeln kann. H–C(2) von **11** erscheint nämlich bei 2,82 anstelle von 3,00 ppm, [1b], und H–C(1'') bei 5,93 anstelle von 5,72 ppm [1b].

Analoge Behandlung von **8** mit Triphenylzinnhydrid (*Schema 2*) lieferte **12** und **13** praktisch quantitativ im Verhältnis von ca. 7:2; **10** und/oder **11** wurden dabei nicht beobachtet (GC.⁷⁾, NMR.). Die zwei an C(6) epimeren Ketone **12** und **13** liessen sich an Kieselgel ohne Mischfraktionen trennen. Das Hauptprodukt **12** stimmte in seinen physikalischen Daten (IR.⁸⁾, NMR.) mit dem natürlich vorkommenden [1b] und durch Synthese gesicherten [2] [3] *Shyobunon* überein. Die NMR.- und IR.-Spektren⁸⁾ (vgl. exper. Teil) von **13** waren identisch mit denen, die für «*Epishyobunon*» publiziert wurden [1]. «*Epishyobunon*» ist demnach zu *Shyobunon* nicht an C(2), sondern an C(6) epimer (*vide infra*). Die relative Konfiguration von **12** und **13** liess sich auch in diesem Falle mit Hilfe der ^{13}C -NMR.-Spektren (Kap. 3, *Tab. 2*) zuordnen.

⁸⁾ Wir danken Professor S. Yamamura für die Zusendung der IR.-Spektren von *Shyobunon* und «*Epishyobunon*».

Tabelle 2. ^{13}C -NMR.-Spektren (ppm; in CDCl_3) von *Shyobunon* (**12**) und seiner Epimeren **10**, **11** und **13** sowie von **7** und **8**.

δ -		10	11	12	13	7	8
C(1)	<i>s</i>	209,0	212,0	209,5	211,7	201,8	202,8
C(2)	<i>d</i>	68,9	66,6	66,7	64,0	69,1	66,0
C(3)	<i>s</i>	45,5	44,6	46,0	44,6	41,9	41,8
C(4)	<i>t</i>	42,5	35,3	39,5	34,4	35,7	34,0
C(5)	<i>t</i>	24,8	24,2	24,8	23,5	25,5	25,5
C(6)	<i>d</i>	55,9	55,5	56,2	55,4	130,9 ^{a)}	130,9 ^{a)}
C(1')	<i>s</i>	141,1	141,0	139,7	140,6	142,7 ^{b)}	143,3 ^{b)}
C(2')	<i>t</i>	115,7	115,6	116,6	116,1	115,5 ^{c)}	115,7 ^{c)}
C(1'')	<i>d</i>	142,5	144,0	146,4	146,5	143,6	146,4
C(2'')	<i>t</i>	113,2	112,4	110,8	111,7	112,5 ^{c)}	112,1 ^{c)}
$(\text{CH}_3)_2\text{C}$	<i>d</i>	26,3	27,6	26,3	27,5	142,1 ^{a)} ^{b)}	142,0 ^{a)} ^{b)}
$\text{CH}_3\text{-C}(1'), \text{CH}_3\text{-C}(3)$	<i>q</i> ^{a)}	25,7	26,5	24,2	25,2	25,3	25,2
		22,7	23,8	21,2	21,7	23,8	25,1
$(\text{CH}_3)_2\text{C}$		21,1	20,8	18,8	20,7	23,1	23,1
		18,6	20,1	18,6	18,8	22,3	22,3

a) *s* statt *d*.

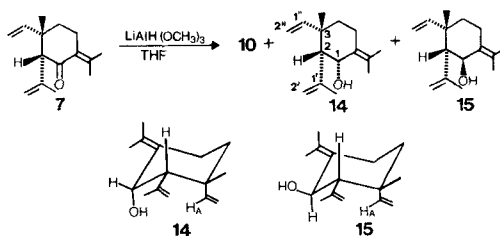
b) Diese Zuordnungen können vertauscht sein.

c) Diese Zuordnungen können vertauscht sein.

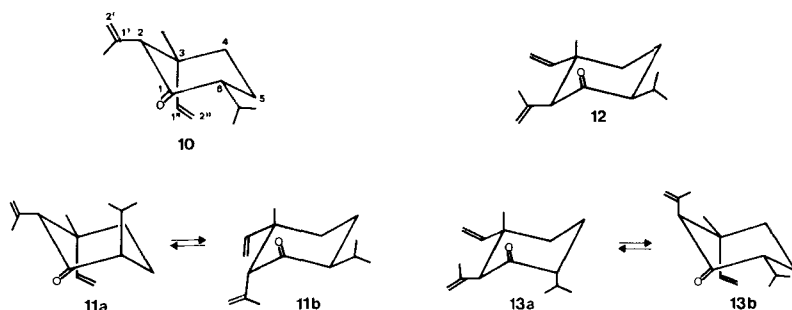
Die Reduktion von **7** und **8** mit anderen Reduktionsmitteln wie Lithium-trimethoxyaluminiumhydrid und Lithium-tri(*t*-butoxy)aluminiumhydrid waren weniger erfolgreich. Mit dem ersteren wurden hauptsächlich alkoholische Produkte, mit dem letzteren schwer trennbare Ketongemische in relativ niedriger Ausbeute erhalten. So ergab **7** mit Lithium-trimethoxyaluminiumhydrid u.a. zwei Alkohole in 30 bzw. 17% Ausbeute, denen die Formeln **14** und **15** zugeordnet wurden (Schema 3). Im NMR.-Spektrum von **14** erscheint $\text{H-C}(1'')$ bei sehr niedrigem Feld (6,94 ppm) und $\text{H}_3\text{C-C}(3)$ bei 1,05 ppm. Die starke Verschiebung von $\text{H-C}(1'')$ ist auf die 1,3-diaxiale Wechselwirkung von $\text{OH-C}(1)$ und der Vinylgruppe an C(3) zurückzuführen. Diese konfigurationsmäßige Zuordnung wird durch die kleine Kopplung $J(1,2)$ von 2,5 Hz gestützt; eine solche Kopplung ist zwischen dem äquatorialen $\text{H-C}(1)$ und dem axialen, zur Hydroxylgruppe coplanaren $\text{H-C}(2)$ zu erwarten [12] [13]. Im NMR.-Spektrum von **15** dagegen erscheint $\text{H-C}(1'')$ bei 5,9 ppm und $\text{H}_3\text{C-C}(3)$ im Vergleich zu **14** bei etwas niedrigerem Feld (1,17 ppm). $J(1,2)$ beträgt 6,2 Hz, wie eine durch die elektronegative Hydroxylgruppe verkleinerte diaxiale Kopplung erwarten lässt [12] [13]. Ausserdem ist $\text{H-C}(2)$ in **15** (2,3 ppm) relativ zu **14** (1,93 ppm) nach tieferem Feld verschoben, was auf eine Entschirmung durch die OH-Gruppe zurückzuführen ist.

Die Reduktion von **7** mit LiAlH_4 bei 0° ergab ein sehr ähnliches Resultat. Mit Lithium-tri(*t*-butoxy)aluminiumhydrid wurden dagegen nur Spuren von **14** und **15** nachgewiesen; es wurde in 50% Ausbeute ein Ketongemisch isoliert. Auch die Reduktion von **8** mit Lithium-tri(*t*-butoxy)aluminiumhydrid lieferte ein Gemisch aus vier Ketonen (50%), aus welchem **12** in 90proz. Reinheit in 25% Ausbeute isoliert wurde.

Schema 3



Schema 4



3. Die ^{13}C -NMR.-Spektren von **10–13** und von **7** und **8**. Nur mit Hilfe der ^{13}C -NMR.-Spektren gelang es uns, die relative Konfiguration in den diastereomeren Paaren **10** und **11** bzw. **12** und **13** abzuleiten (vgl. Kap. 2). Die Konformation von **10** und **12** ist in beiden Fällen stabil, während **11** und **13** in mindestens zwei Konformationen vorkommen können (Schema 4). Die ^{13}C -NMR.-Signale liessen sich im wesentlichen durch ihre Multiplizität und Lage eindeutig identifizieren [14] [15]. Die Signale von C(2') und C(2'') wurden aufgrund der im «off-resonance»-Spektrum sichtbaren $^{13}\text{C}(2'')$, CH-Kopplung zugeordnet. Lediglich die Quadruplette der vier Methylgruppen wurden nicht identifiziert.

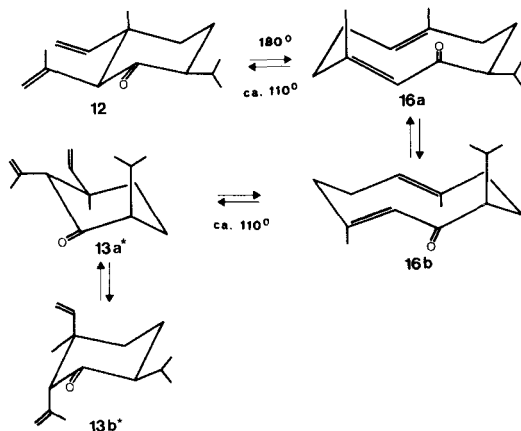
Beim Betrachten des Signals von C(4) der vier Isomeren fällt auf, dass in den Spektren von **10** und **12**, d.h. bei äquatorialem C(2)- und C(6)-Substituenten, C(4) bei 42,5 bzw. bei 39,5 ppm erscheint. In den Spektren von **11** und **13** mit axialem C(2)- oder C(6)-Substituenten absorbiert C(4) bei höherem Feld (35,3 bzw. bei 34,4 ppm). $\Delta\delta(\text{C}(4))$ beträgt für **10** und **11** 7,2 ppm und für **12** und **13** 5,1 ppm. In Analogie zu Methylcyclohexanonen [16] lässt sich dieser Unterschied auf die negative γ -Verschiebung zurückführen, hervorgerufen durch den axialen C(6)- oder C(2)-Substituenten in **11a** bzw. **11b** und in **13a** bzw. **13b**.

Erwähnenswert ist noch der Vergleich einiger Signale von **10** und **12**, die an C(3) epimer sind. C(3) erscheint in **10** bei 45,5, in **12** bei 46,0 ppm. Die Signale von C(4) und C(2) sind jedoch in **12** (axiale $\text{CH}_3\text{—C}(3)$ -Gruppe) um 3 bzw. 2,2 ppm nach höherem Feld verschoben, während die Lage von C(5) und C(6) in den beiden Diastereomeren praktisch identisch ist (vgl. [17]). Dieselbe Beobachtung findet sich auch in den Spektren von **7** und **8**: Das Signal von C(2) ist in **7** gegenüber **8** (axiale $\text{CH}_3\text{—C}(3)$ -Gruppe) um 3,1 ppm, dasjenige von C(4) um 1,7 ppm nach tieferem Feld verschoben.

4. Diskussion. Wie bereits in Kap. 2 ausgeführt wurde, ist die Struktur des natürlichen «Epishyobunons» [1b]⁹⁾ nicht **11**, sondern **13**. Ausser den NMR.- und

⁹⁾ Die sehr schnelle Umlagerung von Acoragermacron (**16**) in Shyobunon (**12**) und 6-Epishyobunon (**13**) – quantitativ in 30 Minuten bei 110° [18] – lässt den Gedanken aufkommen, dass es sich bei den aus *Acorus calamus* isolierten **12** und **13** um Artefakte handelt. In [1b] wurden **12** und **13** einmal durch Wasserdampfdestillation isoliert, einmal durch Methanolextraktion bei Raumtemperatur und präp. GC. Analytischer GC.-Vergleich der beiden Sesquiterpenextrakte erfolgte bei 170°.

Schema 5



IR-spektroskopischen Daten, die die Identität von 6-Epishyobunon (**13**) mit dem natürlichen Diastereomeren beweisen, passt diese Struktur auch zu den gemessenen ORD.-Werten [**1b**]¹⁰) und erklärt die beobachteten thermischen Reaktionen besser.

Die von den japanischen Autoren beobachtete Umlagerung von Shyobunon (**12**) in «Epishyobunon» bei 180° [**1a**] [**21**] bzw. von Acoragermacron (**16**) in Shyobunon (**12**) und «Epishyobunon» bei 110° [**18**] wird mit der Struktur **13** verständlich (Schema 5). **12** lagert sich in einer Cope-Umlagerung in das *trans,trans*-Cyclodecadienon **16** um, welches in den zwei Konformationen **16a** und **16b** vorkommen kann. Die weniger stabile Konformation **16b** liefert in einer Rückumlagerung **13a*** (Schema 5). Das beobachtete (**12/13***)-Verhältnis nach der Thermolyse von Acoragermacron (**16**) bei 110° beträgt 21:4 [**18**]. Die in [**18**] angenommene Konformation von **16**, welche über einen wannenartigen Übergangszustand **11** liefern würde, ist eher unwahrscheinlich und tritt auch nicht auf¹¹).

Die in Schema 5 gekennzeichneten Formeln stellen aufgrund der Strukturaufklärung von **12** [**2**] [**3**] absolute Konfigurationen dar. Die Formeln **13a*** und **13b*** sind die Antipoden von den in den Schemata 2 und 4 gezeichneten Formeln **13** bzw. **13a** und **13b**. Mit anderen Worten heisst das, dass im Laufe der Thermolyse **12** → **16** → **13*** die Zentren C(2) und C(3) eine Inversion erleiden müssen. Dies wurde von S. Yamamura *et al.* [**24**] bestätigt.

Ich danke Herrn B. Rusterholz für seine Hilfe bei der präparativen Arbeit, Herrn Dr. M. Suchý für Gas-Chromatogramme, Herrn Dr. Arnold für die ¹H-NMR.- und Frau A. Kappeler für die ¹³C-NMR.-Spektren.

¹⁰) Shyobunon (**12**) zeigt einen positiven Cotton-Effekt ($[\phi]_{318}^D = +18,7^\circ \cdot 10^2$, $[\phi]_{275}^D = -121^\circ \cdot 10^2$, $A = +140$), 6-Epishyobunon (**13**) einen stark negativen Cotton-Effekt ($[\phi]_{315}^D = -89^\circ \cdot 10^2$, $[\phi]_{279}^D = +111^\circ \cdot 10^2$, $A = -200$) [**1b**]. Der stark negative Cotton-Effekt von **13** deutet eher auf die Konformation **13a*** (Schema 5) als die stabilere hin, als auf **13b*** mit axialer Isopropenylgruppe [**19**] (vgl. die Konformationen von Isomenthon [**20**]).

¹¹) Zur Cope-Umlagerung von *trans*-1,2-Divinyl-cyclohexanen zu *trans,trans*-Cyclodecadienen vgl. [**21**] [**22**], aber auch [**23**].

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Die Schmelzpunkte (Smp.) wurden mit dem *Büchi*-Smp.-Apparat nach Dr. *Tottoli* bestimmt, die IR.-Spektren auf einem *Perkin-Elmer*-257-Gerät (Angaben in cm^{-1}). UV.-Spektren wurden in Äthanol auf einem *Beckmann*-DB-G-Gerät (Angabe von λ_{max} in nm (ϵ)) gemessen. NMR.-Spektren bestimmten wir in CDCl_3 bei 90 und 100 MHz; chemische Verschiebungen (Bereiche oder Signalzentren) in ppm relativ zu internem Standard Tetramethylsilan ($\text{TMS} = 0$ ppm); s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, qa = Quadrupelett, m = Multiplett. Die ^{13}C -NMR.-Spektren wurden auf einem *Varian*-XL-100-12-Gerät, ausgerüstet mit einem 620-L-16-K-Computer, in CDCl_3 bestimmt. Die spektrale Breite betrug 2500 Hz. Die Gas-Chromatogramme wurden auf einem *C.-Erba*-Gerät Fractovap D (FID) an 20-m-Glas-Kapillaren, beladen mit Emulphor, aufgenommen. Die Bestimmung der Massenspektren erfolgte an einem *ED*-21-110-Gerät bei 70 eV; Angaben der Pike in m/e (rel. Intensität in %).

1. *2-Isopropenyl-3,7-dimethyl-3-vinyl-6-octensäure* (**3** und **4**). Die Lösung von 21 g (0,145 mol) Cyclohexylisopropylamin in 150 ml über Lithiumaluminiumhydrid destilliertem Tetrahydrofuran (THF) wurde bei 0–10° tropfenweise mit 49,5 g einer ca. 20proz. Butyllithiumlösung in Hexan (ca. 0,15 mol) versetzt. Nach 30 Min. wurde diese Lösung auf –70° abgekühlt, und 32,7 g (0,14 mol) Seneciosäure-Geranylester in 50 ml THF wurden langsam (ca. 30 Min.) zugetropft. Das gelbe Gemisch wurde bei –70° 1 Std. weitergerührt und dann mit 21 g (0,21 mol) Trimethylchlorsilan¹²⁾ versetzt. Dabei entfärbte sich die Lösung fast vollständig. Das Gemisch wurde darauf bei RT. 16 Std. weitergerührt, dann auf ca. 800 ml Wasser gegossen, mit 2N H_2SO_4 angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphase wurde mit 2N NaOH ausgezogen und die Säuren **3** und **4** wurden durch Ansäuern der Wasserphase und Ausäthern isoliert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen blieben 31 g (95%) Öl zurück, welches aus ca. 80% **3** und ca. 20% **4** bestand (NMR.-Analyse). – IR. (Film): 3300–2400 br. (OH), 1710 (Carbonyl). – NMR. (CDCl_3): 10,5 (s , COOH); 6,13 ($d \times d$, $J_1 = 17$, $J_2 = 11$, H–C(1') von **3**); 5,97 (undeutliches $d \times d$, H–C(1') von **4**); 5,28–4,75 (m , 5 Vinylprotonen); 3,07 (s , H–C(2)); 2,25–1,25 (m , total 13 H); 1,85, 1,7 und 1,55 (3 br. s , H_3C –C(1') und 2 H_3C –C(7)); 1,2 (s , ca. 0,6 H, H_3C –C(3) von **4**); 1,1 (s , ca. 2,4 H, H_3C –C(3) von **3**).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (236,34) Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. C 76,01 H 10,34%

Eine analoge Umsetzung von Seneciosäure-Nerylester gab in 98proz. Ausbeute ein halbkristallines Gemisch aus ca. 18% **3** und ca. 82% **4**. Durch 3malige Umkristallisation aus Pentan wurde reines **4** (Ausbeute 10%) vom Smp. 64–67° gewonnen.

2. *2a-Isopropenyl-6-isopropyliden-3 β -methyl-3a-vinylcyclohexanon* (**7**) und *2,6-Diisopropyliden-3-methyl-3-vinylcyclohexanon* (**9**): Die Lösung von 10 g ($4,2 \cdot 10^{-2}$ mol) 2-Isopropenyl-3,7-dimethyl-3-vinyl-6-octensäure (ca. 80% **3** und 20% **4**) in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde mit 5,3 g ($3,2 \text{ ml}$, $4,4 \cdot 10^{-2}$ mol) Thionylchlorid versetzt, 2 Std. unter Rückfluss erhitzt und dann im Wasserstrahlpumpen- und Hochvakuum eingedampft. Das rohe Säurechlorid (10,2 g) wurde in 30 ml Toluol gelöst und bei –20° tropfenweise mit 124 ml einer $8,45 \cdot 10^{-2}\text{M}$ Lösung von Zinntetrachlorid in Toluol ($1,05 \cdot 10^{-2}$ mol) versetzt. Es wurde 1 Std. bei –20° weitergerührt und dann mit Wasser und Äther aufgearbeitet. Das Rohprodukt (12 g) wurde auf 150 g Kieselgel mit Hexan/Äther 4:1 chromatographiert: 6,2 g (58% **3/4**) β -Chlorketon **5/6** isoliert. 5,9 g ($2,3 \cdot 10^{-2}$ mol) rohes Gemisch **5/6** wurden in 50 ml trockenem Dimethylsulfoxyd gelöst und bei RT. tropfenweise mit 3,5 g ($2,9 \cdot 10^{-2}$ mol) 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en umgesetzt. Die Reaktion war leicht exotherm (bis 30°) und nach 10–15 Min. abgeschlossen (DC.). Das Gemisch wurde in 400 ml Wasser aufgenommen und 3mal mit Pentan ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit 2N H_2SO_4 und dann mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und das zurückbleibende braune Öl (5,3 g) bei 100°/0,03 Torr destilliert. Das Destillat, 3,3 g (65,5% bez. **5/6**, 38% bez. **3/4**) stellte ein ca. (4:1)-Gemisch von **7** und **8** (s. unten) dar, verunreinigt mit ca. 8% **9**¹³⁾ (NMR.-Analyse). Chromatographie an 150 g mit 3% Silbernitrat imprägniertem Kieselgel mit Hexan/Äther (4:1) gab der Reihe nach 250 mg **9**, 2,5 g **7** und 600 mg Mischfraktion **7/8**. **7**: Sdp. 90–95°/0,01 Torr (Kugelrohr). – UV.: 257 (7700). – IR. (Film): 1687 Sch., 1680, 1640, 910, 890, 782. – NMR. (100 MHz, CDCl_3): 5,96 ($d \times d$, $J_1 = 17$, $J_2 = 11$, H–C(1'')); 5,29–4,68 (m , 4 Vinylprotonen); 2,87 (s ,

¹²⁾ Fluka, puriss.; vor Gebrauch über Chinolin destilliert.

H–C(2)); 2,68–2,43 (*m*, 2 H–C(5)); 1,97 (*t*, $J(\text{CH}_3, \text{H–C}(5)) \approx 1,5$, $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)$); 1,8 (br., *s*, $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)$), 1,72 (*m*, $\text{H}_3\text{C–C}(1')$); *ca.* 1,85–1,55 (*m*, 2 H–C(4)); 1,12 (*s*, $\text{H}_3\text{C–C}(3)$). – ^{13}C -NMR.: siehe *Tabelle 2*. – MS.: 218 (M^+ , 25), 203 (100), 190 (10), 175 (49), 162 (29), 150 (62), 135 (59), 121 (42), 107 (87).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ (218,33) Ber. C 82,52 H 10,16% Gef. C 82,19 H 10,18%

9: Sdp. 75–80°/0,03 Torr (Kugelrohr). – UV.: 279 (82000). – IR. (Film): 1670, 1620. – NMR. (90 MHz, CDCl_3): 5,92 ($d \times d$, $J_1 = 17$, $J_2 = 11$, H–C(1'')); 5,05 ($d \times d$, $J_1 = 11$, $J_2 = 2$, 1H–C(2'')); 5,0 ($d \times d$, $J_1 = 17$, $J_2 = 2$, 1H–C(2'')); 2,55–2,35 (*m*, 2 H–C(5)); 1,96 (*t*, $J(\text{CH}_3, \text{H–C}(5)) = 2$, $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)$); 1,87 (*s*, CH_3); 1,75 (*s*, CH_3); 1,7 (br., *s*, CH_3); 1,64–1,45 (*m*, 2 H–C(4)); 1,35 (*s*, $\text{H}_3\text{C–C}(3)$). – MS.: 218 (M^+ , 100), 203 (92), 189 (20), 177 (62), 161 (22), 147 (22), 135 (25), 121 (60), 107 (45), 91 (60).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ (218,33) Ber. C 82,52 H 10,16% Gef. C 82,35 H 10,13%

3. 2 β -Isopropenyl-6-isopropyliden-3 β -methyl-3 α -vinylcyclohexanon (**8**): Die Lösung von 10 g ($4,2 \cdot 10^{-2}$ mol) 2-Isopropenyl-3,7-dimethyl-3-vinyl-6-octensäure (*ca.* 82% **4** und 18% **3**) in 100 ml Benzol wurde bei RT. mit 10 g (6,8 ml, $7,8 \cdot 10^{-2}$ mol) Oxalylchlorid versetzt und nach 1 Std. Rühren eingedampft und der Rückstand i.HV. getrocknet. Das rohe Säurechlorid wurde wie unter 2. beschrieben mit Zinntetrachlorid in Toluol behandelt: nach Chromatographie wurden 7 g (66%) β -Chlorketon **5/6** isoliert. Weitere, zu 2. analoge Behandlung des β -Chlorketongemisches mit 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en in DMSO gab 6,5 g Rohprodukt, welches bei 100°/0,03 Torr destilliert wurde: 3,5 g (40% bez. **3/4**) eines *ca.* (1:4)-Gemisches von **7** und **8**, verunreinigt mit *ca.* 15% **9**¹⁴) (NMR.-Analyse). Chromatographie an mit Silbernitrat imprägniertem Kieselgel mit Hexan/Äther 4:1 gab der Reihe nach 450 mg **9**, 780 mg **7**, 550 mg Mischfraktionen **7/8** und 1,3 g **8**. **8**: Sdp. 90–95°/0,01 Torr (Kugelrohr). – UV.: 257 (7600). – IR. (Film): 1685 Sch., 1680. – NMR. (90 MHz, CDCl_3): 5,8 ($d \times d$, $J_1 = 17$, $J_2 = 11$, H–C(1'')); 5,12–4,7 (*m*, 4 Vinylprotonen); 3,05 (br., *s*, H–C(2)); 2,65–2,38 (*m*, 2 H–C(5)); 1,97 (*t*, $J(\text{CH}_3, \text{H–C}(5)) \approx 1,5$, $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)$); 1,83–1,78 (*m*, 2 CH_3); 1,9–1,4 (*m*, 2 H–C(4)); 1,07 (*s*, $\text{H}_3\text{C–C}(3)$). – MS.: 218 (M^+ , 24), 203 (100), 190 (12), 175 (52), 162 (31), 150 (65), 135 (60), 121 (42), 107 (92). – ^{13}C -NMR.: *s. Tabelle 2*.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ (218,34) Ber. C 82,52 H 10,16% Gef. C 82,31 H 10,30%

4. 2 α -Isopropenyl-6 α (und 6 β)-isopropyl-3 β -methyl-3 α -vinylcyclohexanon (**10** bzw. **11**). Die Mischung aus 1 g (4,58 mmol) **7** und 3,2 g (9,2 mmol) Triphenylzinnhydrid wurde bei 80° gerührt. Nach *ca.* 30 Min. entstand eine weisse Fällung, nach *ca.* 90 Min. eine dicke, weisse Masse. Das Gemisch wurde in Äther aufgeschlämmt, abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand (1,8 g) auf 65 g Kieselgel mit Hexan/Methylenchlorid 7:3 chromatographiert. Zuerst wurde das Hexaphenyldizinn eluiert, dann 580 mg **10** und 230 mg **11** (d.h. 810 mg (80%) Reduktionsprodukte). **10**: Sdp. 110°/0,08 Torr (Kugelrohr). – IR. (Film): 3075, 1710, 1640, 1065, 1000, 911, 888. – NMR. (100 MHz, CDCl_3): *s. Tabelle 1*. – MS.: 220 (M^+ , 15), 205 (32), 187 (4), 177 (63), 163 (12), 159 (17), 150 (100), 140 (32), 123 (35), 109 (50).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ (220,36) Ber. C 81,76 H 10,98% Gef. C 81,65 H 10,80%

11: Sdp. 110°/0,08 Torr (Kugelrohr). – IR. (Film): 3080, 1710, 1639, 911, 891. – NMR. (100 MHz, CDCl_3): *s. Tabelle 1*. – NMR. (60 MHz, CCl_4): 5,93 ($d \times d$, $J_1 = 18$, $J_2 = 10$, H–C(1'')); 5,19–4,76 (*m*, 4 Vinylprotonen); 2,82 (*s*, H–C(2)); 2,35–1,65 (*m*, total 9 H); 1,69 (*m*, $\text{H}_3\text{C–C}(1')$); 1,05 (*s*, $\text{H}_3\text{C–C}(3)$); 0,92 und 0,82 (2 *d*, je $J = 6,5$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). – MS.: 220 (M^+ , 5), 205 (11), 193 (5), 177 (25), 159 (9), 150 (41), 140 (15), 93 (67), 81 (76), 69 (87), 41 (100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ (220,36) Ber. C 81,76 H 10,98% Gef. C 81,53 H 10,75%

5. 2 β -Isopropenyl-6 α (und 6 β)-isopropyl-3 β -methyl-3 α -vinylcyclohexanon (**13** bzw. **12**). In Analogie zu Versuch 4 wurden 303 mg (1,39 mmol) **8** mit 973 mg (2,78 mmol) Triphenylzinnhydrid behandelt. Das Rohprodukt (GC.: 71,5% **12** und 28,5% **13**) wurde an 15 g Kieselgel mit Hexan/Methylenchlorid 7:3

¹³) Die Zusammensetzung des Destillats betrug je nach Experiment 60–74% **7**, 18–25% **8** und 8–20% **9**.

¹⁴) Die Zusammensetzung des Destillats betrug je nach Experiment 17–30% **7**, 50–68% **8** und 10–20% **9**, vgl. Fussnote 13.

der Reihe nach in 238 mg (77,8%) reines **12** und 64 mg (21%) reines **13** getrennt (keine Gemische). *Shyobunon* (**12**): Sdp. 105°/0,07 Torr (Kugelrohr). – IR. (Film): 3080, 1710, 1639, 891. – NMR. (90 MHz, CDCl₃): s. *Tabelle 1*. – NMR. (100 MHz, CCl₄): 5,78 ($d \times d$, $J_1 = 18$, $J_2 = 10$, H–C(1'')); 5,05–4,65 (m , 4 Vinylprotonen); 2,94 (s , H–C(2)); 2,25–1,4 (m , total 9 H); 1,73–1,76 (qa -artiges m , H₃C–C(1')); 1,02 (s , H₃C–C(3)); 0,90–0,87 (2 d , je $J = 6,5$, (CH₃)₂CH). – MS.: 220 (M^+ , 6), 205 (20), 177 (52), 159 (12), 150 (100), 140 (33), 123 (29), 109 (38), 93 (42), 81 (56), 69 (46), 55 (31), 41 (40).

C₁₅H₂₄O (220,36) Ber. C 81,76 H 10,98% Gef. C 81,58 H 10,84%

6-*Epishyobunon* (**13**): Sdp. 100°/0,07 Torr (Kugelrohr). – IR. (Film): 3080, 1710, 1639, 911, 891. – NMR. (90 MHz, CDCl₃): s. *Tabelle 1*. – NMR. (60 MHz, CCl₄): 5,71 ($d \times d$, $J_1 = 18$, $J_2 = 11$, H–C(1'')); 5,1–4,71 (m , 4 Vinylprotonen); 3,00 (s , H–C(2)); 2,33–1,64 (m , total 9 H); 1,78 (m , H₃C–C(1')); 1,04 (s , H₃C–C(3)); 0,91 und 0,85 (2 d , je $J = 6,5$, (CH₃)₂CH). – MS.: 220 (M^+ , 3), 205 (10), 193 (3), 177 (34), 159 (8), 150 (100), 140 (22), 123 (32), 109 (48), 93 (75), 81 (89), 69 (92), 55 (62), 41 (89).

C₁₅H₂₄O (220,36) Ber. C 81,76 H 10,98% Gef. C 81,71 H 10,81%

6. *Reduktion von 7*. a) Mit Lithium-trimethoxyaluminiumhydrid: 2*a*-Isopropenyl-6-Isopropyliden-3 β -methyl-3*a*-vinyl-1*a* (und 1 β)-cyclohexanol (**14**) bzw. **15**. Zu 114 mg (3 mmol) LiAlH₄ in 3 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) wurden 288 mg (9 mmol) Methanol in 2 ml trockenem THF getropft. Nach 15 Min. wurden bei RT. 200 mg (0,91 mmol) **7** in 1 ml THF dazugegeben. Nach weiteren 30 Min. Rühren wurde im DC. kein **7** mehr festgestellt. Das Gemisch wurde mit Wasser und Äther aufgearbeitet und an Alox (neutral, Akt. III) mit Hexan/Äther 4:1 chromatographiert. Zuerst wurden 85 mg (42%) Ketongemisch aus ca. 80% **10** und zwei nicht identifizierten Verbindungen zu je ca. 10% (GC., 25-ml-*Emulphor*-Kolonnen) eluiert, dann 62 mg (30%) **14** und zuletzt 35 mg (17%) **15**. **14**: IR. (Film): 3450, 1632, 900. – NMR. (100 MHz, CDCl₃): 6,94 ($d \times d$, $J_1 = 18$, $J_2 = 11$, H–C(1'')); 5,32–4,91 (m , 4 Vinylprotonen); 4,68 (br. d , $J(1,2) = 2,5$, H–C(1)); 2,55–2,32 (m , 2 H–C(5)); 1,93 (d , $J(2,1) = 2,5$, H–C(2)); 1,86 (t , $J(\text{CH}_3, \text{H} - \text{C}(5))$; *transoid*) $\approx 1,5$, CH₃C(CH₃)); 1,78 (s mit Andeutung des t , $J(\text{CH}_3, \text{H} - \text{C}(5))$; *cisoid*) $\approx 0,5$, CH₃C(CH₃)); 1,72 (s , H₃C–C(1')); 1,05 (s , H₃C–C(3)); ca. 2,0–1,2 (m , 2 H–C(4) und OH). Doppelresonanz: 4,68 $\rightarrow$ 1,93 (s). – MS.: 220 (M^+ , 13), 205 (14), 202 (7), 137 (25), 119 (41), 109 (100), 93 (35), 81 (36), 69 (32), 55 (38).

C₁₅H₂₄O (220,36) Ber. C 81,76 H 10,98% Gef. C 81,48 H 10,79%

15: IR. (Film): 3350 br. (OH), 1635, 900, 888. – NMR. (100 MHz, CDCl₃): ($d \times d$, $J_1 = 18$, $J_2 = 10$, H–C(1'')). 5,0–4,75 (m , 4 Vinylprotonen); 4,58 (br. d , $J(1,2) = 6,2$, H–C(1)); 2,51–2,2 (m , 2 H–C(5)); 2,3 (d , $J(2,1) = 6,2$, H–C(2)); 2,0–1,15 (m , total 15 H); 1,8 (d , H₃C–C=C); 1,75–1,68 (m , 2 H₃C–C=C); 1,42 (br. s , OH); 1,17 (s , H₃C–C(3)). – MS.: 220 (M^+ , 2), 205 (5), 202 (22), 137 (25), 119 (100), 109 (55), 93 (33), 79 (30), 69 (19), 55 (25).

C₁₅H₂₄O (220,36) Ber. C 81,76 H 10,98% Gef. C 81,51 H 10,67%

b) Mit Lithium-tri(*t*-butoxy)aluminiumhydrid. Zu 760 mg (3 mmol) Lithium-tri(*t*-butoxy)aluminiumhydrid in 5 ml THF wurden bei 0° 200 mg (0,91 mmol) **7** in 1 ml THF getropft. Bei 0° wurde keine Reduktion beobachtet (DC.). Darauf wurde das Gemisch 2 Std. bei 50° gerührt (kein **7** mehr im DC.) und dann mit Wasser/Äther aufgearbeitet. Das Rohprodukt, 220 mg, wurde auf Alox (neutral, Akt. III) mit Hexan/Äther 4:1 chromatographiert. Es wurden 110 mg Gemisch isoliert, welches zu 80% aus **10** und zu je ca. 10% aus zwei weiteren Verbindungen bestand. Die Alkohole **14** und **15** liessen sich im Rohprodukt im DC. nur in Spuren nachweisen.

7. *Reduktion von 8 mit Lithium-tri(t-butoxy)aluminiumhydrid*. Es wurden 200 mg **8** wie im Versuch 6 b) reduziert. Nach der Chromatographie an Alox (neutral, Akt. III) wurden 110 mg Gemisch [im GC. (20-m-*Emulphor*-GC.-Kapillare) 4 Pike] isoliert, welches zu 77,5% aus **12** bestand. Alkohole wurden im DC. nur in Spuren nachgewiesen. Die **12** enthaltende Fraktion wurde an 20 g Kieselgel mit Hexan/Äther 4:1 chromatographiert, wobei 50 mg (ca. 25%) 90proz. **12** isoliert wurde.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) *M. Iguchi, A. Nishiyama, H. Koyama, S. Yamamura & Y. Hirata*, *Tetrahedron Letters* 1968, 5315;
b) *S. Yamamura, M. Iguchi, A. Nishiyama, M. Niwa, H. Koyama & Y. Hirata*, *Tetrahedron* 27, 5419 (1971).
- [2] *G. H. Kulkarni, G. H. Kelkar & S. C. Bhattacharya*, *Tetrahedron* 20, 1301 (1964).
- [3] *K. Kato, Y. Hirata & S. Yamamura*, *Tetrahedron* 27, 5987 (1971).
- [4] *Gy. Fráter*, *Chimia* 29, 528 (1975).
- [5] a) *R. E. Ireland & R. H. Mueller*, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 5897 (1972); b) *R. E. Ireland, R. H. Mueller & A. K. Willard*, *ibid.* 98, 2868 (1976); c) *S. R. Wilson & R. S. Myers*, *J. org. Chemistry* 40, 3309 (1975) und dort zit. Lit.; d) *B. Lythgoe & D. A. Metcalfe*, *Tetrahedron Letters* 1975, 2447.
- [6] *Gy. Fráter*, *Helv.* 58, 442 (1975).
- [7] *P. Buck*, *Tetrahedron Letters* 1962, 449.
- [8] *S. Masamune, Ph. A. Rossy & G. S. Bates*, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 6452 (1973).
- [9] *H. Oedinger, H.-J. Kubbe, F. Möller & K. Eiter*, *Chem. Ber.* 99, 2012 (1966).
- [10] *H. G. Kuivila & O. F. Beumel, jr.*, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 1246 (1961).
- [11] *A. J. Leusink & J. G. Noltes*, *Tetrahedron Letters* 1966, 2221.
- [12] *D. H. Williams & Jan Fleming*, «Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie», Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1968.
- [13] *H. Günther*, «NMR.-Spektroskopie», Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1973.
- [14] *J. B. Stothers*, 'Carbon-13 NMR. Spectroscopy', Academic Press, New York 1972.
- [15] *F. Bohlmann, R. Zeisberg & E. Klein*, *Org. magn. Res.* 7, 426 (1975).
- [16] *J. B. Stothers & C. T. Tan*, *Canad. J. Chemistry* 52, 308 (1974).
- [17] *T. Pekk & E. Lippman*, *Org. magn. Res.* 3, 679 (1971).
- [18] *M. Iguchi, M. Niwa, A. Nishiyama & S. Yamamura*, *Tetrahedron Letters* 1973, 2759.
- [19] *E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal, G. A. Morrison*, 'Conformational Analysis', Interscience Publishers, New York 1965.
- [20] *C. Djerassi, P. A. Hart & C. Beard*, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 85 (1964).
- [21] *S. J. Rhoads & N. R. Raulins*, 'Organic Reactions', Vol. 22, S. 1.
- [22] *K. Morikawa & Y. Hirose*, *Tetrahedron Letters* 1969, 869.
- [23] *K. Takeda, J. Horibe & H. Minato*, *Chem. Commun.* 1971, 88.
- [24] a) Private Mitteilung von Prof. *S. Yamamura*; b) *M. Niwa, Y. Terada, M. Iguchi & S. Yamamura*, *Chemistry Letters* 1977, 1415.